

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年10月23日 (23.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/087039 A1

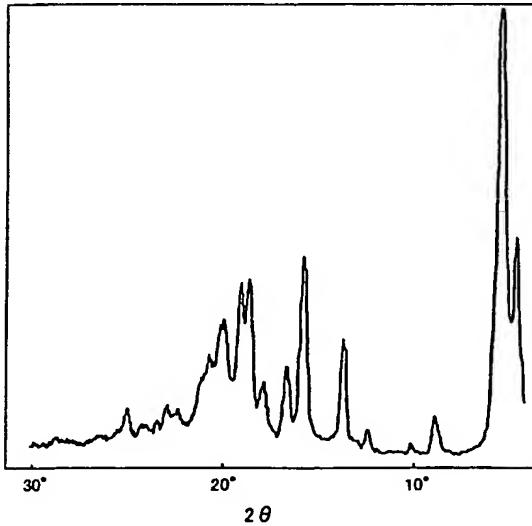
- (51) 国際特許分類: C07C 233/63, 231/24
(72) 発明者; および
(21) 国際出願番号: PCT/JP03/04686
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 古口 良仁 (KOGUCHI,Yoshihito) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 中尾 友子 (NAKAO,Tomoko) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 澄川通人 (SUMIKAWA,Michito) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).
(22) 国際出願日: 2003年4月14日 (14.04.2003)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ:
特願2002-11963 2002年4月15日 (15.04.2002) JP
(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO.,INC.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 中村 稔, 外 (NAKAMURA,Minoru et al.); 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所 Tokyo (JP).

[統葉有]

(54) Title: NOVEL NATEGLINIDE CRYSTAL

(54) 発明の名称: 新規ナテグリニド結晶



WO 03/087039 A1

(57) Abstract: A type crystal (powder X-ray diffraction main peaks: 4.4°, 5.2°, 15.7°, 18.5° (2θ)), M type crystal (powder X-ray diffraction main peaks: 6.0°, 14.2°, 15.2°, 18.8° (2θ)), and P type crystal (powder X-ray diffraction main peaks: 4.8°, 5.3°, 14.3°, 15.2° (2θ)) of nateglinide, which are all novel crystals, can be prepared by a method comprising dissolving nateglinide in a solvent exhibiting high solubility for nateglinide and then adding a solvent exhibiting poor solubility for nateglinide or dissolving nateglinide in a mixed solvent of a solvent exhibiting high solubility for nateglinide and a solvent exhibiting poor solubility for nateglinide and then cooling the resulting nateglinide solution, to precipitate a crystal, subjecting the product to filtration, and then drying at a specific temperature.

(57) 要約: ナテグリニドを、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒に溶解後、ナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒を添加するか、又は、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒及びナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒の混合溶媒に溶解後、ナテグリニド溶液を冷却して結晶析出させ、濾過後特

[統葉有]



- (81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
(82) 指定国(広域): ARIPO 特許(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイド」を参照。

定の温度で乾燥することにより、ナテグリニドの新規結晶であるA型結晶(粉末X線回折主要ピーク: 4. 4°, 5. 2°, 15. 7°, 18. 5° (2θ)), M型結晶(粉末X線回折主要ピーク: 6. 0°, 14. 2°, 15. 2°, 18. 8° (2θ))及びP型結晶(粉末X線回折主要ピーク: 4. 8°, 5. 3°, 14. 3°, 15. 2° (2θ))を製造することができる。

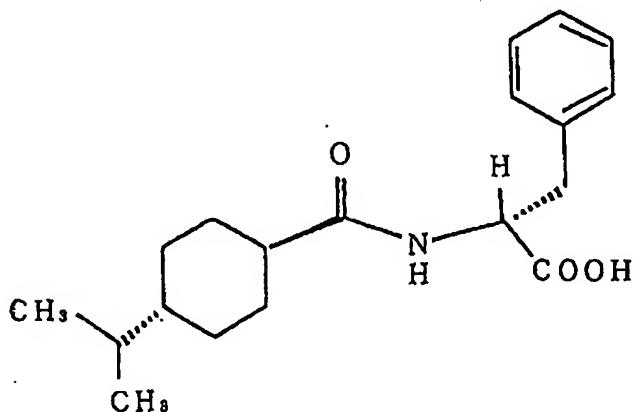
明細書

新規ナテグリニド結晶

発明の背景

本発明は、ナテグリニド（化学名 N-（トランス-4-イソプロピルシクロヘキシルカルボニル）-D-フェニルアラニン）の新規結晶、並びにそれらを用いたナテグリニドB型結晶の製造方法に関する。さらに詳しくは、A型結晶、M型結晶、P型結晶及びそれらの製造法、並びにこれらの結晶を用いたB型結晶の製造方法に関するものである。

下記一般式1で示されるナテグリニドは血糖降下作用を有し、日本を始めとして欧米等において糖尿病薬として用いられている化合物であり、特公平4-15221号に記載されている。この公告公報および特許第2508949号公報によると該化合物はB型およびH型の結晶形が存在することが知られている。B型結晶は例えばメタノール-水より結晶化、加熱乾燥することにより得られ、その融点は129-130°Cと確認されている。一方、特許第2508949号には、ナテグリニドのH型結晶が記載されており、その融点は136-142°Cと確認されている。



発明の開示

本発明は、ナテグリニドのB型結晶やH型結晶以外の有用な新規結晶形を提供することを目的とする。

本発明は、該結晶形の効率的な製造法を提供することを目的とする。

本発明者らは、ナテグリニドの結晶について鋭意研究を重ねた結果、B型結晶やH型結晶とは異なる、新規で有用な結晶形（以下、本結晶をA型結晶、M型結晶及びP型結晶と称する。）を見いだすとともに、これらの結晶型をある条件下で処理する事により、B型結晶に変換できることを見いだし、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、新規ナテグリニドA型結晶、M型結晶及びP型結晶を提供する。

本発明は、又、ナテグリニドを、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒に溶解後、ナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒を添加するか、又は、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒及びナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒の混合溶媒に溶解後、ナテグリニド溶液を冷却して結晶析出させ、濾過後30°C以上80°C以下で乾燥することを含むA型結晶の製造方法を提供する。

本発明は、又、ナテグリニドを、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒に溶解後、ナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒を添加し得られるゲル状物質を5°C以上30°C未満で乾燥することを含むM型結晶の製造方法を提供する。

本発明は、又、ナテグリニドを、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒及びナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒の混合溶媒に溶解後、上記ナテグリニド溶液に対し難溶性を示す溶媒と同一又は異なる難溶性溶液を添加して得られる結晶を単離することを含むP型結晶の製造方法を提供する。

本発明は、又、ナテグリニドA型、又はP型結晶の少なくとも一種類の結晶を60°C以上で処理することを含むナテグリニドB型結晶の製造方法を提供する。

本発明は、又、ナテグリニドM結晶を40°C以上100°C未満、60%以上95%以下R Hで処理することを含むナテグリニドB型結晶の製造方法を提供する。

図面の簡単な説明

図1は、ナテグリニドA型結晶の粉末X線回折パターンを示す。

図2は、ナテグリニドM型結晶の粉末X線回折パターンを示す。

図3は、ナテグリニドP型結晶の粉末X線回折パターンを示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明においてA型、M型及びP型を製造する為のナテグリニドは、特公平4-15221号や特許第2508949号公報に記載されている方法で入手できる。なお、その結晶型はB型、H型のいずれでもよく、また溶媒和物や不定形粉末でも構わず、特に限定はされない。溶媒和物としては水和物、メタノール和物、エタノール和物などが挙げられ、不定形粉末としては、例えば前記の溶媒和物が乾燥などにより結晶形を消失したようなものが挙げられる。また、本発明のA型、M型及びP型結晶を原料として、目的とする結晶形を得るために用いても何ら構わない。

本発明のナテグリニドA型、M型及びP型結晶の粉末X線回折パターンを図1～3に示す。

本発明のナテグリニドA型、M型及びP型結晶の粉末X線回折パターンの主なピークは下記の通りである。

A型結晶 4.4°、5.2°、15.7°、18.5° (2θ)

M型結晶 6.0°、14.2°、15.2°、18.8° (2θ)

P型結晶 4.8°、5.3°、14.3°、15.2° (2θ)

また、本発明のナテグリニドA型、M型及びP型結晶のDSC（示差走査熱量測定）の主なピークは下記の通りである。

A型結晶	130	(°C)
M型結晶	120、126、128、137	(°C)
P型結晶	95、100、130	(°C)

本発明のナテグリニドA型、M型及びP型結晶は次のようにして製造することができる。なお、本発明において以下に言うナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒とは、30°Cにおいて1重量%以上ナテグリニドを溶解させる溶媒であり、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等があげられ、また、ナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒とは、30°Cにおいて0.01重量%未満ナテグリニドを溶解させる溶媒であり、例えば水、ヘキサン、ジエチルエーテル等があげられる。

A型結晶はナテグリニドを、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒に溶解後、ナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒を添加放置して結晶を析出させるか、又は、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒及びナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒の混合溶媒に溶解後、ナテグリニド溶液を冷却して結晶析出させ、これらを濾過後30°C以上80°C以下で乾燥させることによって得ることができる。

ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒に溶解後、ナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒を添加放置して結晶を析出させる場合の溶媒としては、上記のものを使うことができるが、高い溶解性を示す溶媒として、エタノール、ジオキサン、アセトンが、難溶性を示す溶媒として水が好ましい。ここで、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒100重量部当たり、難溶性を示す溶媒1～100重量部を添加するのがよい。ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒への溶解は、0～40°Cで行うのがよく、難溶性を示す溶媒を添加後、-10～30°Cで放

置するのがよい。

また、混合溶媒としてはエタノール／水が好ましく、特にエタノール含有量が1～99重量%の水溶液を用いるのがよい。混合溶媒で溶解する場合、室温でも加熱しても良いが溶解後、結晶を析出させる時に冷却する温度は10°C未満が必要であり、例えば冰零下5°Cまで冷却するのがよい。濾過を行って分離した結晶は上記温度で乾燥すれば良いが、好ましくは40°C～60°Cである。このとき、減圧下に乾燥を行っても良い。

M型結晶はナテグリニドを、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒に溶解後、ナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒を添加し得られるゲル状物質を5°C以上30°C未満で乾燥させることによって得ることができる。ここで、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒100重量部当たり、難溶性を示す溶媒1～100重量部を添加するのがよい。ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒への溶解は、10～40°Cで行うのがよい。

ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒に溶解後、ナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒を添加放置して結晶を析出させる場合の溶媒としては、A型結晶同様、上記のものを使うことができるが、高い溶解性を示す溶媒として、ジクロルメタンが、難溶性を示す溶媒としてヘキサンが好ましい。得られたゲル状物質は上記温度で乾燥すれば良いが、好ましくは20°C～2.5°Cである。このとき、減圧下に乾燥を行っても良い。

P型結晶は、ナテグリニドを、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒及びナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒の混合溶媒に溶解後、上記ナテグリニド溶液に対し難溶性を示す溶媒と同一又は異なる難溶性溶液を添加して得られる結晶を、濾過後5°C以上30°C未満で乾燥させることによって得ることができる。

混合溶媒としては、A型結晶同様、上記の溶媒を組み合わせたものを使うことができ、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒100重量部当たり、難溶性

を示す溶媒 10～500 重量部を混合した混合溶媒を用いるのが好ましい。又、ここに添加する難溶性を示す溶媒は、添加後の溶媒中における難溶性を示す溶媒の含有量が 20～80 重量%となるようにするのがよい。

尚、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒及びナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒の混合溶媒の好ましい例としてエタノール／水をあげることができる。特にエタノール含有量が 20～80 重量%の水溶液を用いるのがよい。また、溶解後に添加する難溶性を示す溶媒としてヘキサンや水が好ましい。得られた結晶は上記温度で乾燥すれば良いが、好ましくは 20°C～25°C である。このとき、減圧下に乾燥を行っても良い。

上記、A型、M型又はP型結晶の製造において、その過程で目的とする種晶を加えると効果的に製造することができる。また、乾燥時間は濾過により得られた結晶の溶媒含量によって適宜調整することができる。

ナテグリニドB型結晶は上記の方法で得られたA型、又はP型結晶の少なくとも一つの結晶型を 60°C 以上で乾燥処理することにより製造する事ができる。このとき、減圧下に乾燥を行っても良い。乾燥温度は 60°C 以上であればよいが、好ましくは 70°C、更に好ましくは 80°C 以上である。尚、乾燥温度の上限は 100°C とするのが好ましい。

また、ナテグリニドB型結晶はM結晶を 40°C 以上 100°C 未満、60% 以上 95% 以下 R H で処理することによっても製造することができる。

ナテグリニドを溶解するいずれの結晶型の製造方法においても濃度は 0.1～20 重量% であるのが好ましく、より好ましくは 1～10 重量% である。また析出した結晶は、溶液中から濾過の他、遠心分離などそのスケールによって適宜最適の方法を採用することによって溶媒と分離することができる。

次に、実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。

参考例1 (B型結晶の製造)

ナテグリニドH型結晶5 gにエタノール（濃度97重量%）60 ml、水40 mlを加え、30°Cにて溶解後、攪拌しながら5°Cまで徐々に冷却した。析出した結晶を濾取し、得られた結晶を減圧下90°Cにて一晩乾燥させてB型結晶を得た。

実施例1 (A型結晶の製造)

ナテグリニドH型結晶5 gをエタノール／水（60／40（v/v）混合溶媒95 g中に加え室温下攪拌溶解させた。この溶液を5°C/h rで5°Cまで冷却する事により析出した結晶を濾過し、45°Cにて8時間減圧乾燥してA型結晶を得た。

実施例2 (M型結晶の製造)

ナテグリニドH型結晶0.3 gに塩化メチレン1.5 mlを加え、室温にて攪拌溶解させた。これにヘキサン6.2 mlを加えて得られるゲル状物質を室温で12時間減圧乾燥してM型結晶を得た。

実施例3 (P型結晶の製造)

ナテグリニドH型結晶4 gにエタノール50 ml、水50 mlを加え、47°Cにて加熱溶解させた。これに、予め53°Cに加温しておいた水2.5 mlを50分かけて加え、析出した結晶を40°Cで12時間攪拌して熟成させ、結晶を濾過してP型結晶を得た。

実施例4 (A型、及びP型結晶よりB型結晶の製造)

ナテグリニドのA型結晶、及びP型結晶をそれぞれ90°Cで、3時間減圧乾燥を行った。得られた結晶の粉末X線を測定したところ、B型のものと一致した。

実施例5 (M結晶よりB型結晶の製造)

ナテグリニドのM型結晶を加温加湿下（60°C、85%RH）20日放置した。放置した結晶の粉末X線を測定したところ、B型のものと一致した。

本発明のナテグリニドのA型、M型又はP型結晶は有用なB型結晶に容易に変換できる結晶であるため、産業上有用である。

請求の範囲

1. ナテグリニドA型、M型又はP型いずれかの結晶。
2. 次の粉末X線回折ピークを有するナテグリニドA型結晶。
 4. 4° 、 5.2° 、 15.7° 、 18.5° (2θ)
3. 次の粉末X線回折ピークを有するナテグリニドM型結晶。
 6. 0° 、 14.2° 、 15.2° 、 18.8° (2θ)
4. 次の粉末X線回折ピークを有するナテグリニドP型結晶。
 4. 8° 、 5.3° 、 14.3° 、 15.2° (2θ)
5. ナテグリニドを、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒に溶解後、ナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒を添加するか、又は、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒及びナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒の混合溶媒に溶解後、ナテグリニド溶液を冷却して結晶析出させ、濾過後 30°C 以上 80°C 以下で乾燥することを含むA型結晶の製造方法。
6. ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒が、エタノール、ジオキサン又はアセトンであり、難溶性を示す溶媒が水である請求項5記載の製造方法。
7. ナテグリニドを、エタノール／水混合溶媒に溶解後、ナテグリニド溶液を 10°C 以下に冷却して結晶析出させ、濾過後 30°C 以上 80°C 以下で乾燥させる請求項5記載の製造方法。
8. $40\sim60^\circ\text{C}$ で乾燥する請求項7記載の製造方法。
9. ナテグリニドを、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒に溶解後、ナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒を添加し得られるゲル状物質を 5°C 以上 30°C 未満で乾燥することを含むM型結晶の製造方法。
10. ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒がジクロルメタンであり、難溶性を示す溶媒がヘキサンである請求項9記載の製造方法。

11. ナテグリニドを、ナテグリニドに対し高い溶解性を示す溶媒及びナテグリニドに対し難溶性を示す溶媒の混合溶媒に溶解後、上記ナテグリニド溶液に対し難溶性を示す溶媒とは異なる難溶性溶液を添加して得られる結晶を単離することを含むP型結晶の製造方法。
12. ナテグリニドを、エタノール／水混合溶媒に溶解後、水又はヘキサンを添加して得られる結晶を単離する請求項11記載の製造方法。
13. 単離した結晶を5°C以上30°C未満で乾燥する請求項12記載の製造方法。
14. ナテグリニドA型又はP型結晶の少なくとも一種類の結晶を60°C以上で処理することを含むナテグリニドB型結晶の製造方法。
15. 乾燥温度が70°C以上である請求項14記載の製造方法。
16. 乾燥温度が80°C以上である請求項14記載の製造方法。
17. 減圧下で乾燥する請求項14記載の製造方法。
18. ナテグリニドM結晶を40°C以上100°C未満、60%以上95%以下RHで処理することを含むナテグリニドB型結晶の製造方法。
19. 温度が50°C以上70°C未満、湿度が70%以上90%以下RHで処理することを含む請求項18記載の製造方法。

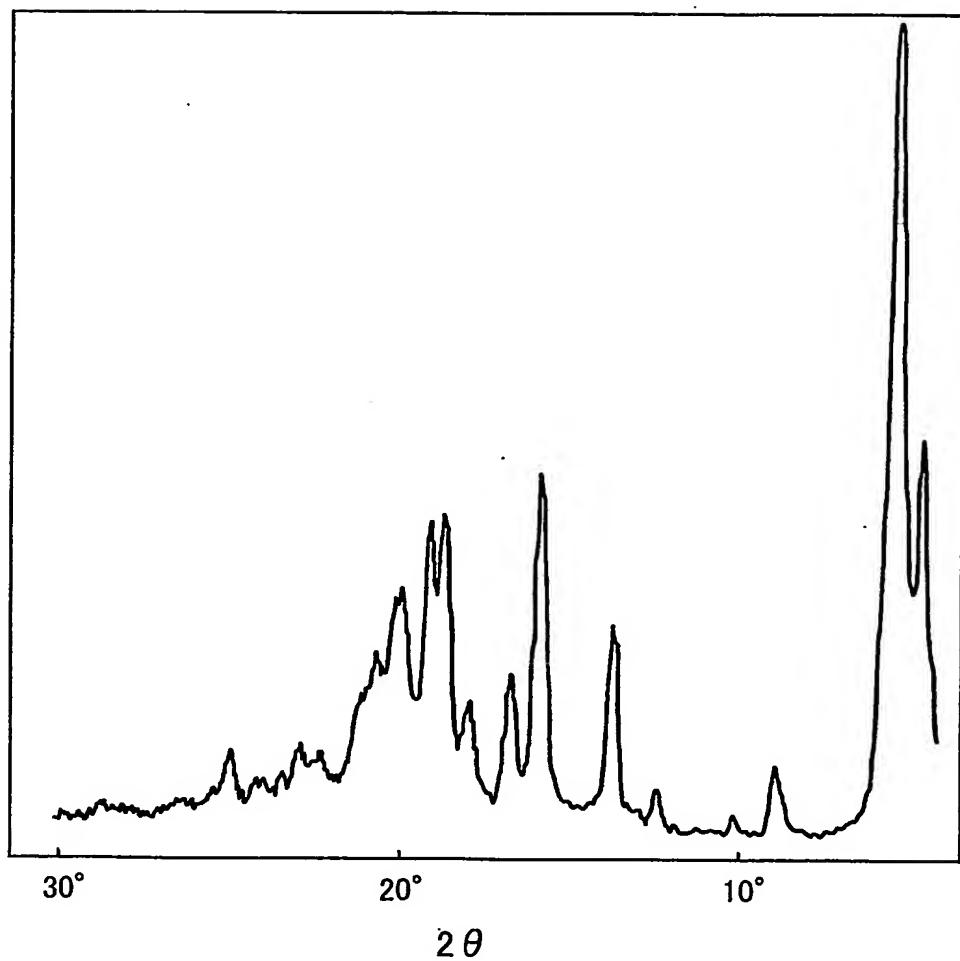
FIG.1

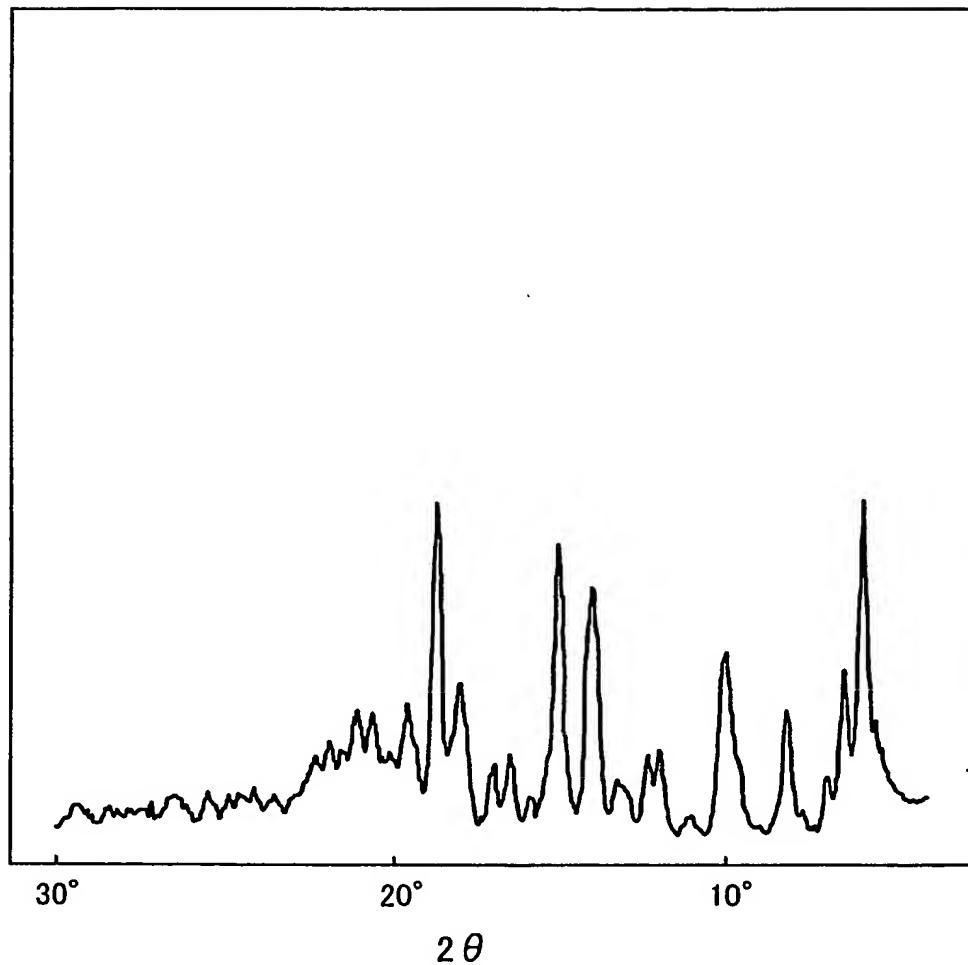
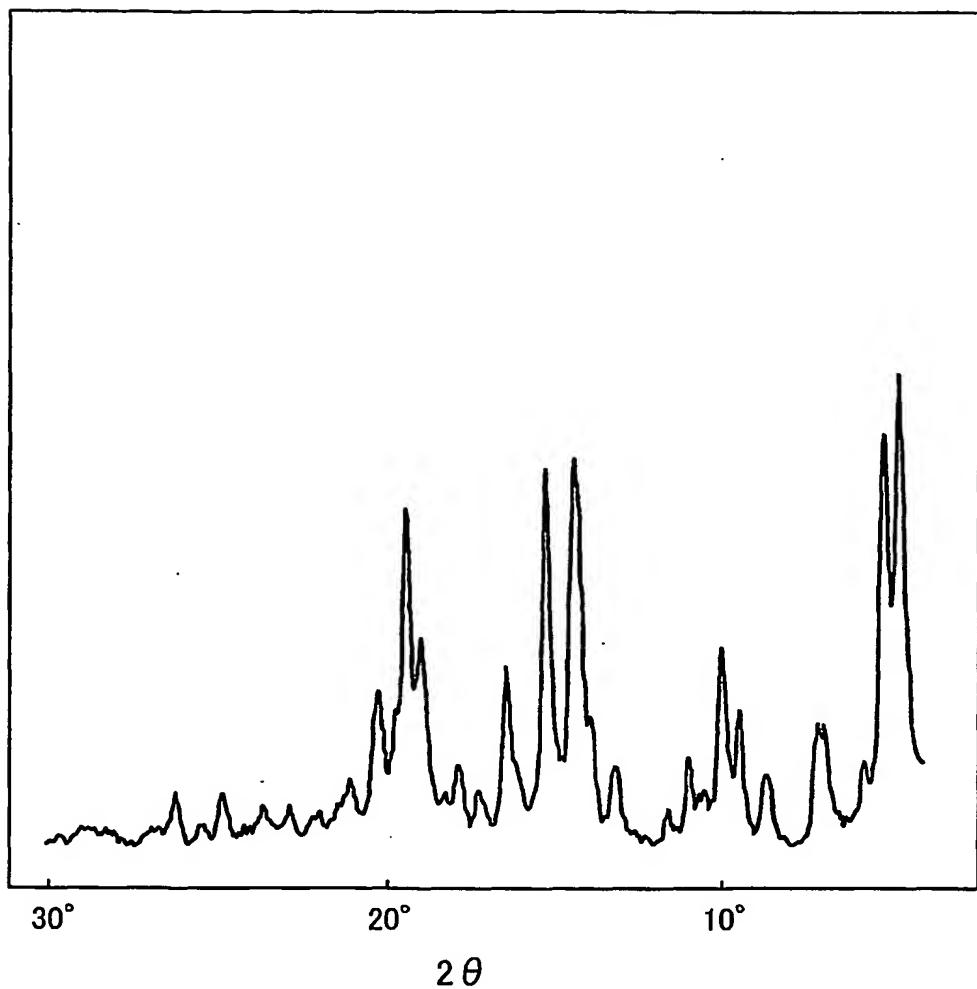
FIG.2

FIG.3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04686

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07C233/63, 231/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07C233/63, 231/24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 5-208943 A (Ajinomoto Co., Inc.), 20 August, 1993 (20.08.93), Particularly, Par. No. [003i] & EP 526171 A2 & US 5488150 A & ES 2100291 T3 & CA 2114678 A WO 02/34713 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 02 May, 2002 (02.05.02), Particularly, examples; comparative examples & AU 200196001 A	1,2,5-8, 14-17
P,X		1,3,4,9, 11-19
P,A		10

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 04 July, 2003 (04.07.03)	Date of mailing of the international search report 22 July, 2003 (22.07.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Faxsimile No.	Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl. 1' C07C233/63, 231/24

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl. 1' C07C233/63, 231/24

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 5-208943 A(味の素株式会社) 1993.08.20 特に[0031] &EP 526171 A2 &US 5463116 A &US 5488150 A &DE 69217762 E &ES 2100291 T3 &BR 1100807 A3 &CA 2114678 A	1, 2, 5-8, 14-17
PX	WO 02/34713 A1(味の素株式会社) 2002.05.02 特に実施例, 比較例 &AU 200196001 A	1, 3, 4, 9, 11-19
PA		10

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 04.07.03	国際調査報告の発送日 22.07.03
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 爾見 武志 電話番号 03-3581-1101 内線 3443